



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 197 53 463 A 1

⑳ Aktenzeichen: 197 53 463.5
㉔ Anmeldetag: 2. 12. 97
④③ Offenlegungstag: 4. 6. 98

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 C 317/14
C 07 C 317/22
C 07 C 317/24
C 07 C 317/44
C 07 C 315/00
C 07 C 311/16
C 07 C 303/36
// A61K 31/10,31/18,
C12N 9/99

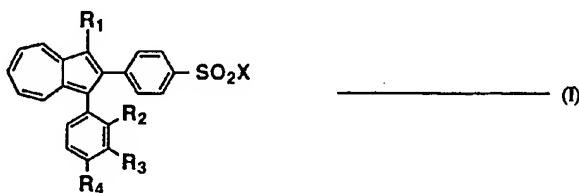
DE 197 53 463 A 1

③① Unionspriorität:
321894/96 02. 12. 96 JP
⑦① Anmelder:
Kotobuki Seiyaku Co. Ltd., Nagano, JP
⑦④ Vertreter:
W. Kraus und Kollegen, 80539 München

⑦② Erfinder:
Tomiyaama, Tsuyoshi, Nagano, JP; Tomiyama,
Akira, Nagano, JP; Yokota, Masayuki, Koushoku,
Nagano, JP; Uchibori, Satoko, Nagano, JP

⑤④ 2-Phenylazulenderivate und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen

⑤⑦ Es werden neue Azulenderivate beschrieben, die durch
die folgende Formel



dargestellt werden, worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Halogenatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Niedrigalkanoylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich zur Behandlung von Entzündungen.

DE 197 53 463 A 1

Beschreibung

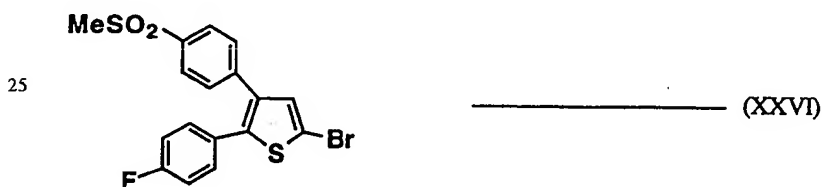
Die Erfindung betrifft neue Azulenderivate, die eine Cyclooxygenase-2-Inhibitorwirkung zeigen, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Verfahren zu ihrer Herstellung. Sie betrifft weiter Arzneimittelzusammensetzungen, die diese Azulenderivate oder ihre Salze enthalten.

Eine Entzündung ist ein Prozeß von Störungen, charakterisiert durch Hitzewallungen, Fieber, Schwellen und Schmerz. Arthritis ist die am häufigsten auftretende Entzündungsstörung und die ernsteste Krankheit. Die Entzündung umfaßt ebenfalls Wund- und Infektionskrankheiten.

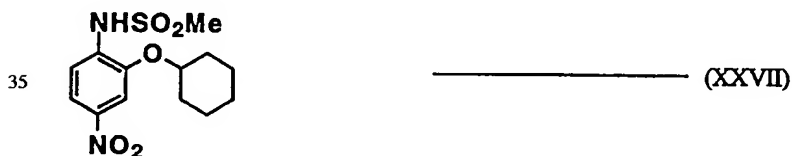
Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs), wie beispielsweise Aspirin und Indomethacin, werden vielfach für die Behandlung von Entzündungen verwendet. Die therapeutische Wirkung von NSAIDs steht im Zusammenhang mit ihrer Kapazität, die Bildung von Prostaglandinen (Pgs) über den Cyclooxygenase-(COX)-Weg zu inhibieren. Jedoch ergeben die häufigsten NSAIDs Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Reizung und eine Unterdrückung der Nierenfunktion durch die Inhibierung von COX-Enzym, wodurch ihr therapeutisches Potential begrenzt wird.

Kürzlich wurden zwei unterscheidbare Formen von COX-Enzym erkannt, ein konstitutives COX-1-Enzym und eine induzierbare Form des Enzyms, jetzt allgemein als COX-2 bekannt. Das COX-1-Enzym wird in normalen Geweben exprimiert, während das COX-2-Enzym hauptsächlich in den entzündeten Geweben lokalisiert ist. Es scheint daher vernünftig, daß ein selektiver COX-2-Inhibitor die PG-Bildung an der Stelle der Entzündung ohne die mit NSAID assoziierten Nebenwirkungen blockieren könnte (Meneki to Ensho, 3 (1995). Nature 367, 215 (1994). Drug News and Perspectives, 8, 501, 1994).

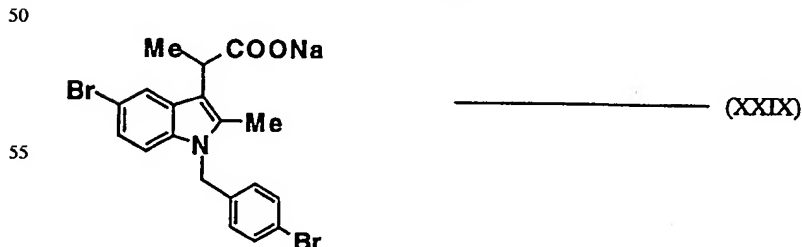
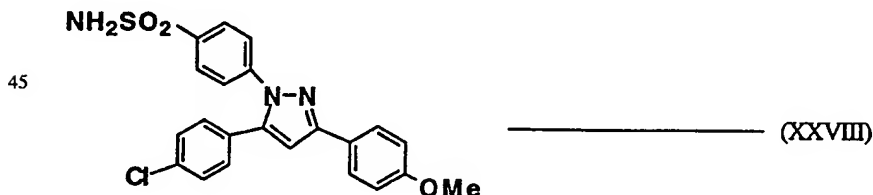
Bedingt durch die Neuheit dieses Weges enthält die Literatur Beispiele von selektiven oder spezifischen COX-2-Inhibitoren. Gans et al. beschreiben Thiophenderivate der Formel (XXVI) (J. Pat. Nr. 58-159489).



30 Ähnlich beschreiben Futaki et al. das Methansulfonamidderivat der Formel (XXVII) (J. Pat. Nr. 2-300122).



40 Weiterhin haben zwei Gruppen berichtet, daß Verbindungen der Formel (XXVIII) und (XXIX) selektive COX-2-Inhibitoren sind (WO. Pat. Nr. 9515318 und US-Patent Nr. 5 510 368)

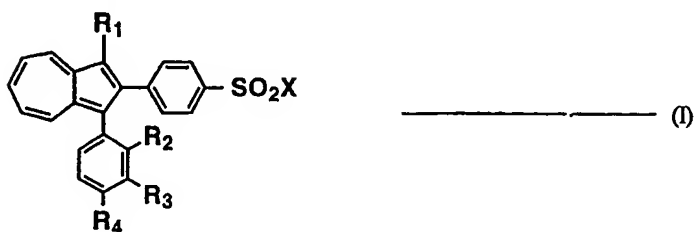


60 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit antiinflammatorischer Aktivität über die Inhibierung von COX-2 zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß sollen ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, die als antiinflammatorische Mittel nützlich sind, zur Verfügung gestellt werden. Weiterhin sollen neue Azulenderivate und ein Verfahren zur ihrer Herstellung zur Verfügung gestellt werden.

65 Gegenstand der Erfindung sind eine Reihe neuer Azulenderivate, die antiinflammatorische Mittel sind. Die Verbindungen der Formel (I) sind selektive COX-2-Inhibitoren und nützlich als antiinflammatorische Mittel mit dem zusätzlichen Vorteil, daß sie signifikant weniger schädliche Nebenwirkungen haben. Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Behandlung von Entzündungen in einem Patienten und zur Behandlung anderer mit der Entzündung assoziierter Störungen als Analgetika bei der Behandlung von Schmerz und Kopfschmerzen sowie als antipyretisches Mittel für die Behandlung

von Fieber nützlich.

Gegenstand der Erfindung sind neue Azulenderivate der allgemeinen Formel (I)



worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Halogenatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Niedrigalkanoylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, und die Salze, die zur medizinischen Behandlung verwendet werden können. Der Ausdruck "Niedrig" bedeutet geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Gruppen.

Eine Klasse von Verbindungen von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der Formel (I), worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Butylgruppe, Pentylgruppe, Phenylgruppe, ein Fluoratom, Chloratom, Bromatom, eine Acetylgruppe, Propionylgruppe, Butyrylgruppe, Pentyloxygruppe, Methoxycarbonylgruppe, Ethoxycarbonylgruppe, Propyloxycarbonylgruppe, Butoxycarbonylgruppe, Pentyloxycarbonylgruppe und Carboxygruppe bedeutet, worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Butylgruppe, Pentylgruppe, Methoxygruppe, Ethoxygruppe, Propyloxygruppe, Butoxygruppe, Pentyloxygruppe, ein Fluoratom, Chloratom, Bromatom bedeuten, worin X eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe, Butylgruppe, Pentylgruppe und Aminogruppe bedeutet, oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

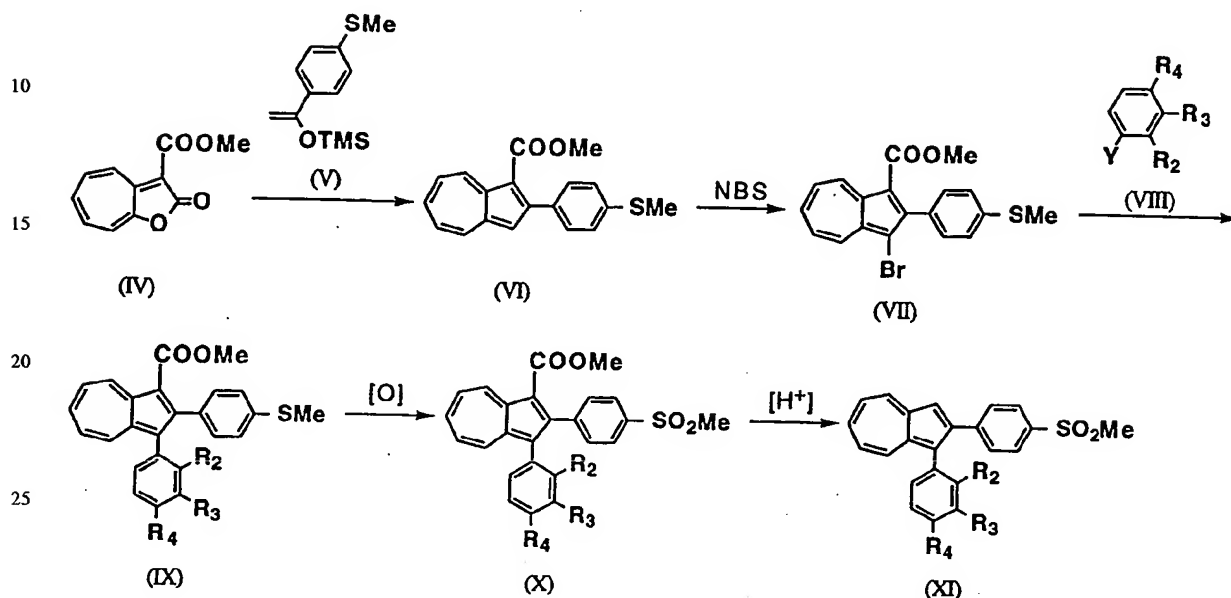
Einige Verbindungen, die unter die allgemeine Formel (I) fallen, sind die folgenden:

- [1] 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen.
- [2] 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [3] 1-(3-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [4] 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [5] 1-(3-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [6] 1-(4-Fluorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [7] 1-(3-Methylphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [8] 1-(4-Methylphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [9] 1-(3-Methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [10] 1-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [11] 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [12] 1-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [13] 1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [14] 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [15] Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat.
- [16] 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carbonsäure.
- [17] 3-(3-Chlorphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [18] 3-(3-Chlor-4-methylphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [19] 3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [20] 3-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [21] 1-Fluor-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [22] 1-Chlor-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [23] 1-Brom-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [24] 1-Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [25] 1,3-Diphenyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [26] 1-Acetyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen.
- [27] 4-(1-Phenylazulen-2-yl)phenylsulfonamid.
- [28] 4-[1-(3-Chlorphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [29] 4-[1-(3-Fluorphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [30] 4-[1-(3-Methylphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [31] 4-[1-(3-Methoxyphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [32] 4-[1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [33] 4-[1-(3-Chlor-4-methylphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [34] 4-[1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [35] 4-[1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.
- [36] 2-(4-Aminosulfonylphenyl)-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)azulen-1-carbonsäure.
- [37] 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-yl]essigsäure.
- [38] 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(4-methylsulfonylphenyl)azulen.
- [39] 4-[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)azulen-2-yl]phenylsulfonamid.

Die oben mit 1 bis 39 numerierten Verbindungen werden im folgenden als Verbindung 1, Verbindung 2, ---, bzw. Verbindung 39 bezeichnet.

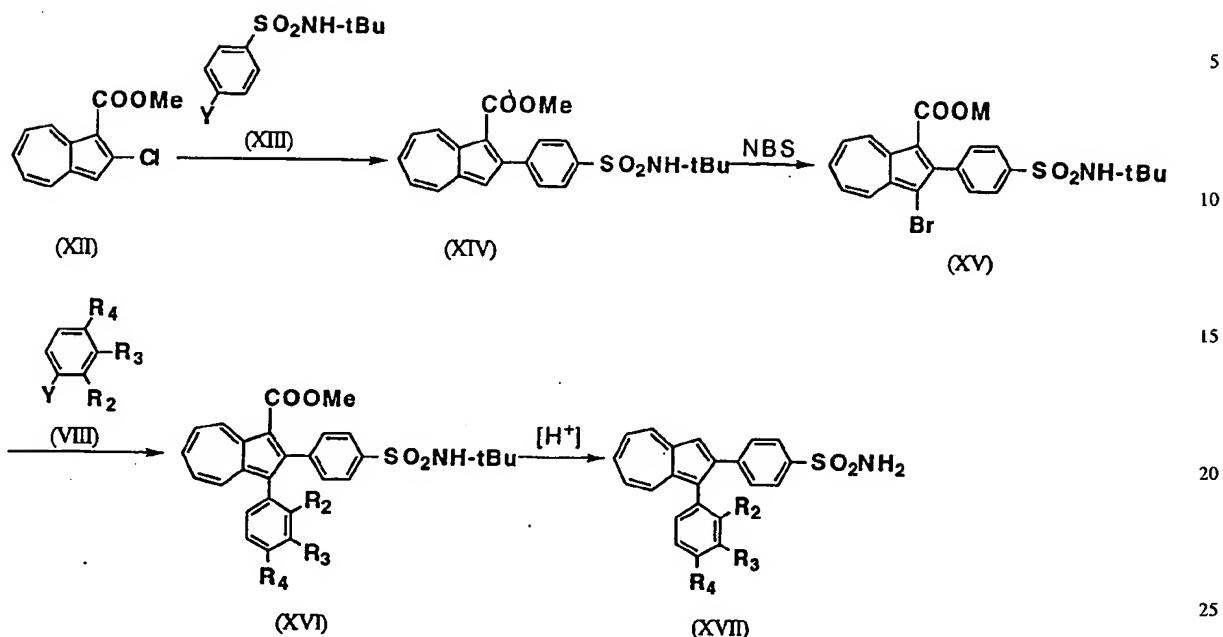
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den folgenden Verfahrensschemata 1 bis 6 hergestellt werden.

[Schema 1]



(worin R_2 , R_3 und R_4 die oben gegebenen Bedeutungen besitzen; Y $B(OH)_2$ oder $SnMe_3$ bedeutet, TMS Trimethylsilyl bedeutet).

In dem Schema 1 ist die Herstellung von 2-(4-Methylsulfonylphenyl)azulenderivaten dargestellt. Die Verbindung (IV), die das Ausgangsmaterial (IV) in dieser Sequenz ist, wird gemäß den Verfahren, wie sie in der Literatur beschrieben werden (Tetrahedron, 27, 6023, 1971), hergestellt. Bei der Stufe 1 wird die Verbindung (IV) in die Verbindung (VI) durch Reaktion mit einem Silylenolether (V) umgewandelt. Der Silylenolether (V) wird gemäß den Verfahren hergestellt, wie sie in der Literatur beschrieben sind (Journal of medicinal chemistry, 39, 253, 1996). Die bevorzugte Reaktionstemperatur für diese Stufe liegt im Bereich von etwa 160°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Bei der Stufe 2 wird die Verbindung (VI) unter Verwendung von N-Bromsuccinimid (NBS) oder Brom unter Bildung der Verbindung (VII) bromiert. Diese Reaktion erfolgt in Anwesenheit eines Radikalinitiators, wie α, α' -Azobis(isobutyronitril) und Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff als Reaktionslösungsmittel bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Bei der Stufe 3 wird die Verbindung (VII) mit einer Verbindung (VIII) gekuppelt, wobei die Verbindung (IX) erhalten wird. Wenn Y $B(OH)_2$ in der Formel (VIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in Anwesenheit einer Base gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Synthetic communications, 11, 513, 1981) hergestellt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Die Reaktion wird in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethoxid, Triethylamin und Pyridin durchgeführt. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplungsreaktion umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen erfolgt die Reaktion im Bereich von 80°C bis zu 120°C. Alternativ kann die Verbindung (IX) unter Verwendung eines Zinnreagens anstelle von Borsäure erhalten werden. Wenn Y $SnMe_3$ in der Formel (VIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Angewandte Chemie, internationale Ausgabe auf Englisch, 25, 508, 1986) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis-(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplung umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird die Reaktion im Bereich von 80°C bis zu 120°C durchgeführt. Bei der Stufe 4 wird die Verbindung (IX) zur Verbindung (X) in Reaktionslösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Wasser, oxidiert. Wasserstoffperoxid, m-Chlorperbenzoesäure, Oxon und Natriumperiodat sind für die Oxidation geeignet, und die Reaktion wird bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 5 wird die Verbindung (X) mit Säuren, wie Schwefelsäuren, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Phosphorsäure und Apfelsäure behandelt, wobei die Verbindung (XI) erhalten wird. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel umfassen Benzol und Toluol, und die Reaktion wird in einem Bereich von 70°C bis zu 110°C durchgeführt.

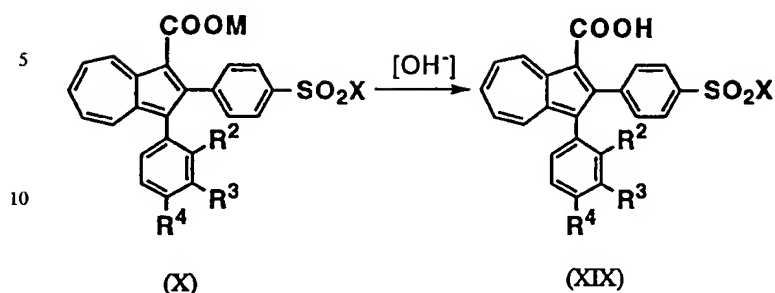


(worin R_2 , R_3 , R_4 und Y die oben gegebenen Bedeutungen besitzen).

In dem Schema 2 ist die Herstellung der Sulfonamidderivate dargestellt. Die Verbindung (XIII) wird gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Journal of organic chemistry, 40, 1689, 1975) synthetisiert. Bei der Stufe 1 wird die Verbindung (XII) mit der Verbindung (XIII), wobei die Verbindung (XIV) erhalten wird, gekuppelt. Wenn Y $B(OH)_2$ in der Formel (XIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in Anwesenheit einer Base gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren durchgeführt (Synthetic communications, 11, 513, 1981). Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysator verwendet werden. Die Reaktion wird in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethoxid, Triethylamin und Pyridin, durchgeführt. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplung umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird die Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Alternativ kann die Verbindung (XIV) unter Verwendung des Zinnreagenses anstelle der Borsäure erhalten werden. Wenn Y $SnMe_3$ in der Formel (XIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Angewandte Chemie, internationale Ausgabe auf Englisch, 25, 508, 1986) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplung umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird diese Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 2 ergibt die Bromierung der Verbindung (XIV) unter Verwendung von N-Bromsuccinimid oder Brom die Verbindung (XV). Diese Reaktion wird in Anwesenheit von Radikalinitiatoren, wie α, α' -Azobis(isobutyronitril) und Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff als Reaktionslösungsmittel, bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 3 wird die Verbindung (XV) mit der Verbindung (VIII) gekuppelt, wobei die Verbindung (XVI) erhalten wird. Falls Y $B(OH)_2$ in Formel (VIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in Anwesenheit einer Base gemäß den beschriebenen Verfahren (Synthetic communications, 11, 513, 1981) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Diese Reaktion wird in Anwesenheit von Basen, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethoxid, Triethylamin und Pyridin, durchgeführt. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplung umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird diese Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Alternativ kann die Verbindung (XVI) unter Verwendung eines Zinnreagenses anstelle von Borsäure erhalten werden. Falls Y $SnMe_3$ in der Formel (VIII) bedeutet, wird die Reaktion unter Verwendung eines Palladiumkatalysators gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Angewandte Chemie, internationale Ausgabe auf Englisch, 25, 508, 1986) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplungsreaktion umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird die Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 4 erfolgt eine Entmethoxycarbonylierung der Verbindung (XVI) bei sauren Bedingungen und findet gleichzeitig mit der Schutzgruppenabspaltung der t-Butylgruppe statt, wobei die Verbindung (XVII) gebildet wird. Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure und Phosphorsäure sind als Säuren geeignet, und die Reaktion wird in Reaktionslösungsmitteln, wie Benzol oder Toluol, bei Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

30
35
40
45
50
55
60
65

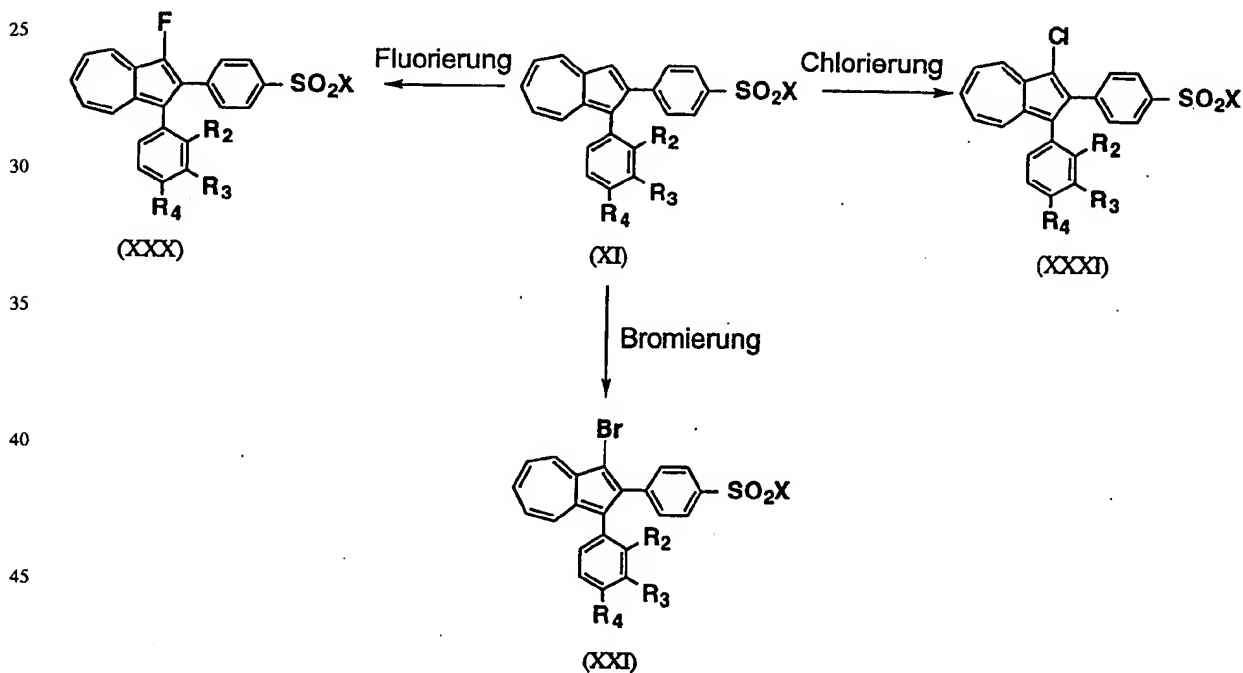
[Schema 3]



15 (worin R_2 , R_3 , R_4 und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen).

In Schema 3 ist die Herstellung von Carbonsäurederivaten dargestellt. Die Verbindung (X), die gemäß dem Schema 1 synthetisiert wird, wird unter basischen Bedingungen, wobei die Verbindung (XIX) gebildet wird, hydrolysiert. Die wäßrigen Lösungen aus Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid können für die Hydrolyse verwendet werden, und diese Reaktion wird in Reaktionslösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

[Schema 4]



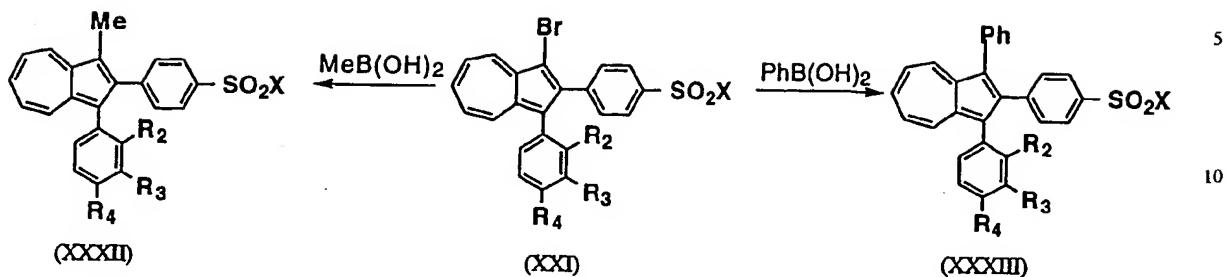
50 (worin R_2 , R_3 , R_4 und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen).

In Schema 4 wird die Herstellung von 1-halogenierten Azulenderivaten dargestellt. Die Fluorierung einer Verbindung (XI), die gemäß Schema 1 synthetisiert wird, ergibt die Verbindung (XXX). 1-Fluorpyridiniumtriflat ist als Fluorierungsmittel geeignet, und die Reaktion wird in 1,2-Dichlorethan als Reaktionslösungsmittel bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die Verbindungen (XXXI) und (XXI) werden durch Halogenierung der Verbindung (XI) mit N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid oder Brom hergestellt. Die Reaktion wird in Anwesenheit eines Radikalinitiators, wie α, α' -Azobis(isobutyronitril) und Benzoylperoxid, in Tetrachlorkohlenstoff als Reaktionslösungsmittel unter Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

60

65

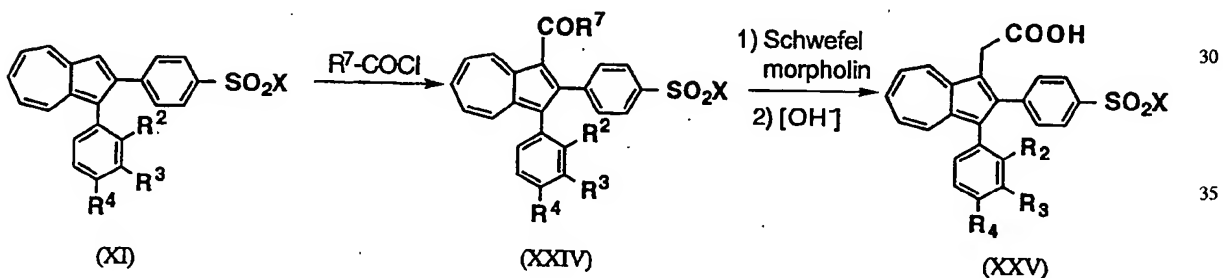
[Schema 5]



(worin R_2 , R_3 , R_4 und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen).

In Schema 5 wird die Herstellung von 1-Alkyl- und 1-Phenylazulenderivaten dargestellt. Die Reaktion der Verbindung (XXI) mit Methylborsäure oder Phenylborsäure ergibt die Verbindungen (XXXII) oder (XXXIII). Die Reaktion wird unter Verwendung eines Palladiumkatalysators in Anwesenheit einer Base gemäß den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Synthetic communications, 11, 513, 1981) durchgeführt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0), Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (2) und Palladiumchlorid (2) können als Katalysatoren verwendet werden. Diese Reaktion wird in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriummethoxid, Triethylamin und Pyridin, durchgeführt. Bevorzugte Reaktionslösungsmittel für die Verwendung bei dieser Kupplungsreaktion umfassen Benzol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol, N,N-Dimethylformamid und Wasser. Im allgemeinen wird die Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

[Schema 6]



(worin R_2 , R_3 , R_4 und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen und R_7 eine Methylgruppe bedeutet).

In Schema 6 ist die Herstellung von 1-Acylazulen- und Azulen-1-essigsäurederivaten dargestellt. Bei der Stufe 1 wird die Verbindung (XI), die gemäß Schema 1 synthetisiert wird, nach einer Friedel-Crafts-Reaktion unter Bildung der Verbindung (XXIV) acyliert. Das Säurechlorid kann als Acylierungsmittel verwendet werden, und diese Reaktion wird in Anwesenheit von Lewis-Säuren, wie Aluminiumchlorid, Titan-tetrachlorid, Zinn-tetrachlorid oder Bor-trifluorid, in Reaktionslösungsmitteln, wie Dichlormethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Carbondisulfid und Nitrobenzol bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt. Bei der Stufe 2 ergibt eine Willgerodt-Kindler-Reaktion der Verbindung (XXIV) die Verbindung (XXV). Die Willgerodt-Kindler-Reaktion wird unter Verwendung von Schwefel in Anwesenheit von sekundären Aminen, wie Dimethylamin, Morpholin oder Piperidin, durchgeführt. Die erhaltenen Thioamiderivate werden unter sauren oder basischen Bedingungen unter Bildung der Verbindung (XXV) hydrolysiert. Die wäßrigen Lösungen von Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Lithiumhydroxid sind für die Hydrolyse geeignet, und die Reaktion wird in Reaktionslösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran und Dioxan, bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die Reaktionsprodukte werden als freie Säuren oder als pharmazeutische annehmbare Säureadditionssalze unter Verwendung einer Extraktion, Konzentration, Verdampfung, Kristallisation, Filtration, Umkristallisation, Chromatographie usw. gereinigt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln (Verdünnungsmittel: lösliche Stärke, Lactose, Saccharose, Calciumcarbonat, Calciumphosphat; Bindemittel: lösliche Stärke, Akazia, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, kristalline Cellulose, Alginsäure, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Schmiermittel, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Talk; Zerfallsmittel: Carboxymethylcellulose, Talk; pharmazeutische Lösungsmittel: Salzlösung) verabreicht werden. Sie können mit verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Pulvern, Granulaten, Lutschtabletten bzw. Bukkal-tabletten, Kapseln, äußeren Anwendungen und Injektionen kombiniert werden.

Sie können oral verabreicht werden. Die verabreichte Dosis wird natürlich variieren, abhängig von bekannten Faktoren, wie den pharmakodynamischen Eigenschaften des besonderen Reagens, und seine Art und dem Verabreichungsweg, dem Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, der Natur und dem Ausmaß der Symptome, der Art einer gleichzeitigen Behandlung, der Behandlungsfrequenz und der gewünschten Wirkung. Üblicherweise wird die tägliche Dosis des aktiven Bestandteils etwa 50 mg bis 5 g betragen. Bevorzugt werden 100 mg bis 500 mg pro Tag in unterteilten Dosiseinheiten 1- bis 3mal täglich verabreicht. Beispiele für eine Dosiseinheit sind 10 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg,

500 mg und 1 g.

PHARMAKOLOGISCHER VERSUCH

- 5 Ein pharmakologischer Versuch wurde wie folgt durchgeführt. Die Inhibitoraktivität der Verbindungen auf COX-1 und COX-2 wurden gemäß dem Verfahren von Needleman (J. Biol. Chem., 254, 9772, 1979) analysiert. Eine Einheit von COX-1 oder COX-2-Enzym, suspendiert mit Tris-HCl-Puffer (PH 8,0, 500 µl), enthaltend 1 µM Hämatin als Cofaktor, wurden mit der Verbindung und 1 mM Arachidonsäure bei 37°C während 10 Minuten inkubiert. Die Reaktion wurde mit 50 mM Indomethacin (50 µl) beendet, und die Mengen an PGE₂ in dem Reaktionsgemisch wurden unter Verwendung eines PGE₂-ELISA-Systems analysiert. IC₅₀ (die Konzentrationen, bei denen die PGE₂-Produktion um 50% inhibiert war) wurden berechnet und sind in Tabelle 1 angegeben.

[Tabelle 1]

Verbindung	COX-1 IC ₅₀ (µM)	COX-2 IC ₅₀ (µM)
1	>10	0,76
2	>10	6,9
3	>10	0,0093
4	>10	0,030
5	>10	>10
6	>10	1,2
7	>10	0,048
8	>10	7,4
9	>10	4,8
10	>10	3,7
11	>10	0,083
12	>10	0,0049
13	>10	0,019
14	>10	0,0084
21	>10	7,9
27	>10	0,0086
28	7,6	2,6
29	4,7	0,77
30	4,3	0,50
31	>10	2,5
32	>10	0,012
33	4,1	0,0026
34	0,96	0,0034
35	6,7	0,022
38	>10	0,064
39	>10	0,29

- 60 Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der antiinflammatorischen pharmazeutischen Mittel und betrifft insbesondere Verbindungen der allgemeinen Formel (I), Zubereitungen und Verfahren zur Behandlung von Entzündungen und Entzündungs-assoziierten Störungen. Die Verbindung der allgemeinen Formel (I) ist nützlich zur Behandlung von Entzündungen, ohne Nebenwirkungen, die mit NSAIDs assoziiert sind, wie gastrointestinale Reizung und Unterdrückung der Nierenfunktion.

65 Die enzymatische Aktivität von COX umfaßt die Bis-Oxygenierung von Arachidonsäure zu PGG₂, welches weiter zu PGH₂ in einer Peroxidasereaktion durch das gleiche Protein reduziert wird. NSAIDs verhindern die Produktion von PGs durch Inhibierung des Enzyms COX. Kürzlich wurden zwei unterschiedliche Formen von COX-Enzyme unterschieden,

ein konstitutives COX-1-Enzym und eine induzierbare Form des Enzyms, heute allgemein als COX-2 bekannt. Das COX-1-Enzym wird in normalen Geweben exprimiert und ist physiologisch wichtig für gastrointestinale und Nierenfunktionen, während die zuvor nichtidentifizierte COX-2-Isoform hauptsächlich in entzündeten Geweben lokalisiert ist. Es scheint sinnvoll, daß ein selektiver COX-2-Inhibitor die PG-Bildung an der Stelle der Entzündung blockieren könnte, ohne daß die günstigen PGs in normalen Geweben, wie im Magen und der Niere, angegriffen werden. Andererseits erwartet man, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Krebstherapie nützlich sind. Beispielsweise wird angenommen, daß diese Verbindungen, wie andere Inhibitoren der PG-Biosynthese, die Metastasen von bösartigen oder teilweise transformierten Colon-Polypen inhibieren (Acta histochemica, Ergänzungsband, 29, 195, 1990). Weiterhin reduzieren COX-2-Inhibitoren die Gefahren von Colon-Karzinomen, und es wird berichtet, daß COX-2 stark bei der Apoptose exprimiert wird. Aus diesen Ergebnissen wird angenommen, daß COX-2-Inhibitoren für die Krebs- und Apoptose-Therapie verwendet werden können (Cell, 83, 345, 1995).

BEZUGSBEISPIEL

Beispiel 1

2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen

(Verbindung 1)

Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (0,13 g) wurde mit 100%iger Phosphorsäure (5,0 ml) behandelt. Nach dem Rühren während 10 min bei 120°C wurde das Reaktionsgemisch in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/Et₂O, 50 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,10 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 139–140°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,07 (3H, s), 7,15 (1H, t), 7,21 (1H, t), 7,31 (2H, d), 7,38–7,45 (3H, m), 7,57–7,62 (4H, s+m), 7,84 (2H, d), 8,28 (1H, d), 9,39 (1H, d).

Beispiele 2 bis 15

Die angegebenen Verbindungen 2 bis 14 und 38 in Tabelle 2 wurden gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 16

Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (Verbindung 15)

(a) Methyl-2-(4-methylthiophenyl)azulen-1-carboxylat:

3-Methoxycarbonyl-2H-cyclohepta[b]furan-2-on (2,00 g) und 1-(4-Methylthiophenyl)-1-trimethylsilyloxy)ethylen (9,30 g) wurden bei 190°C 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 10%ige wäßrige HCl gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser, gesättigter wäßriger NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (EtOAc/n-Hexan, 1 : 10) gereinigt, wobei die Titelverbindung (2,70 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 101–102°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,55 (3H, s), 3,81 (3H, s), 7,31–7,34 (4H, m), 7,42 (1H, t), 7,50–7,55 (2H, m), 7,52 (2H, d), 7,73 (1H, t), 8,38 (1H, d), 9,37 (1H, d).

(b) Methyl-3-brom-2-(4-methylthiophenyl)azulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (2,00 g) in CCl₄ (20,0 ml) wurden N-Bromsuccinimid (1,26 g) und α,α'-Azobis(isobutyronitril) (0,01 g) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde am Rückfluß 1 h erhitzt. Das Gemisch wurde filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/Et₂O, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (2,40 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde, Fp. 98–100°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,56 (3H, s), 3,71 (3H, s), 7,33–7,40 (4H, m), 7,57 (1H, t), 7,59 (1H, t), 7,83 (1H, t), 8,60 (1H, d), 9,46 (1H, d).

(c) Methyl-2-(4-methylthiophenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus Methyl-3-brom-2-(4-methylthiophenyl)azulen-1-carboxylat (0,50 g) in Toluol (20,0 ml) wurden Phenylborsäure (0,38 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,08 g) und 2M wäßrige Na₂CO₃ (2,6 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde am Rückfluß 2 h erhitzt. Das Gemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,49 g) in violetten Kristallen erhalten wurde, Fp. 115–116°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,48 (3H, s), 3,66 (3H, s), 7,10–7,38 (7H, m), 7,39 (2H, d), 7,58 (1H, t), 7,80 (2H, d), 8,36 (1H, d), 9,47 (1H, d).

(d) Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus Methyl-2-(4-methylthiophenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (0,60 g) in MeOH (10,0 ml) wurde eine Lösung aus Oxon (1,90 g) in Wasser (10,0 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,49 g) in violetten Kristallen erhalten wurde, Fp. 115–116°C.

matographie (CHCl₃/Aceton, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,54 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde; Fp. 69–70°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,07 (3H, s), 3,73 (3H, s), 7,11–7,36 (7H, m), 7,41 (2H, d), 7,60 (1H, t), 7,83 (2H, d), 8,41 (1H, d), 9,56 (1H, d).

5

Beispiel 17

2-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carbonsäure (Verbindung 16)

10 Zu einer Lösung aus Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (0,26 g) in MeOH (10,0 ml) wurde 10%ige wäßrige NaOH (2,0 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde am Rückfluß 6 h erhitzt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde die wäßrige Schicht mit Et₂O gewaschen. Der PH der Lösung wurde mit 10%iger wäßriger HCl auf 2,0 eingestellt, und dann wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 30 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,20 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 168–169°C.

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,23 (3H, s), 7,17 (2H, d), 7,30–7,37 (3H, m), 7,45 (2H, d), 7,58 (1H, t), 7,71 (1H, t), 7,80 (2H, d), 7,98 (1H, t), 8,33 (1H, d), 9,55 (1H, d), 12,35 (1H, bs).

20

Beispiele 18 bis 22

Die angegebenen Verbindungen 17 bis 20 und 36 in Tabelle 2 wurden gemäß dem Verfahren von Beispiel 17 hergestellt.

25

Beispiel 23

1-Fluor-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (Verbindung 21)

30 Zu einer Lösung von 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,20 g) in 1,2-Dichlorethan (20,0 ml) wurden 1-Fluorpyridiniumtriflat (0,28 g) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 30 min am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten CHCl₃-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,10 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde; Fp. 120–122°C.

35 ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,08 (3H, s), 7,01 (2H, t), 7,06 (1H, t), 7,25–7,28 (2H, m), 7,37–7,43 (2H, m), 7,55 (1H, t), 7,61 (2H, d), 7,87 (2H, d), 8,22 (1H, dd), 8,35 (1H, d).

Beispiel 24

40

1-Chlor-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (Verbindung 22)

Zu einer Lösung aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,20 g) in CCl₄ (10,0 ml) wurden N-Chlorsuccinimid (0,08 g) und α,α'-Azobis(isobutyronitril) (0,01 g) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,10 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde; Fp. 140–142 °C.

45 ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,09 (3H, s), 7,14–7,38 (7H, m), 7,58 (2H, d), 7,65 (1H, t), 7,89 (2H, d), 8,29 (1H, d), 8,52 (1H, d).

Beispiel 25

50

1-Brom-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (Verbindung 23)

Zu einer Lösung aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,43 g) in CCl₄ (20,0 ml) wurden N-Bromsuccinimid (0,23 g) und α,α'-Azobis(isobutyronitril) (0,01 g) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur abgekühlt und wurde gefiltert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,52 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde; Fp. 172–173°C.

55 ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3,10 (3H, s), 7,17–7,37 (7H, m), 7,56 (2H, d), 7,67 (1H, t), 7,89 (2H, d), 8,29 (1H, d), 8,53 (1H, d).

Beispiel 26

60

1-Methyl-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (Verbindung 24)

Zu einer Lösung aus Methyl-1-brom-2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-phenylazulen (0,20 g) in Toluol (10,0 ml) wurden Methylborsäure (0,13 g), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0) (0,05 g) und 2 M wäßriges Na₂CO₃ (0,9 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,15 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 165–167°C.

65

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,03$ (3H, s), 7,12–7,39 (14H, m), 7,59 (1H, t), 7,66 (2H, d), 8,35 (2H, d).

Beispiel 27

Die in Tabelle 2 angegebene Verbindung 25 wurde gemäß dem Verfahren von Beispiel 26 hergestellt.

Beispiel 28

1-Acetyl-2-(4-methylsulfonylmethyl)-3-phenylazulen (Verbindung 26)

Zu einer Lösung aus 2-(4-Methylsulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,13 g) in CH_2Cl_2 (10,0 ml) wurde wasserfreies AlCl_3 (0,07 g) bei 0°C gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Dann wurde Acetylchlorid (0,04 ml) bei der gleichen Temperatur zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 8 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser, gesättigter wäßriger NaHCO_3 und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 10 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,12 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 138–139°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,10$ (3H, s), 3,09 (3H, s), 7,14 (2H, dd), 7,13–7,35 (8H, m), 7,42 (1H, t), 7,47 (2H, d), 7,59 (1H, t), 7,82 (1H, t), 7,89 (2H, d), 8,39 (1H, d), 9,42 (1H, d).

Beispiel 29

4-(1-Phenylazulen-2-yl)phenylsulfonamid

(Verbindung 27)

(a) Methyl-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)azulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus Methyl-2-chlorazulen-1-carboxylat (0,50 g) in Toluol (20,0 ml) wurden 4-t-Butylaminosulfonylphenylborsäure (0,87 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,12 g) und 2 M wäßrige Na_2CO_3 (4,5 ml) gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 16 h am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$, 100 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (1,13 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 169–170°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,29$ (9H, s), 3,74 (3H, s), 4,57 (1H, bs), 7,34 (1H, s), 7,49 (1H, t), 7,60 (1H, t), 7,65 (2H, d), 7,82 (1H, t), 7,95 (2H, d), 7,45 (1H, d), 9,52 (1H, d).

(b) Methyl-3-brom-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)azulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus 2-(4-t-Butylaminosulfonylphenyl)-1-phenylazulen (0,50 g) in CCl_4 (20,0 ml) wurden N-Bromsuccinimid (0,25 g) und α, α' -Azobis(isobutyronitril) (0,01 g) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,56 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 171–172°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,30$ (9H, s), 3,62 (3H, s), 4,59 (1H, bs), 7,53 (2H, d), 7,63 (1H, t), 7,66 (1H, t), 7,91 (1H, t), 7,99 (2H, d), 8,64 (1H, d), 9,52 (1H, d).

(c) Methyl-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat:

Zu einer Lösung aus Methyl-3-brom-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)azulen-1-carboxylat (0,56 g) in Toluol (10,0 ml) wurden Phenylborsäure (0,34 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (0,07 g) und 2 M wäßriges Na_2CO_3 (2,3 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (Benzol/EtOAc, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,47 g) in Form violetter Kristalle erhalten wurde; Fp. 76–77°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,21$ (9H, s), 3,66 (3H, s), 4,44 (1H, bs), 7,11–7,28 (5H, m), 7,31 (2H, d), 7,42 (1H, t), 7,56 (1H, t), 7,78 (2H, d), 7,82 (1H, t), 8,42 (1H, d), 9,62 (1H, d).

(d) 4-(1-Phenylazulen-2-yl)phenylsulfonamid (Verbindung 27):

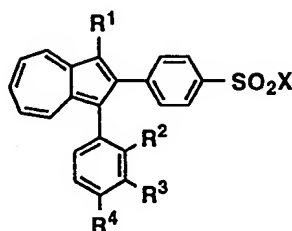
Ein Gemisch aus Methyl-2-(4-t-butylaminosulfonylphenyl)-3-phenylazulen-1-carboxylat (0,46 g) und 100%iger Phosphorsäure (12,0 ml) wurde erhitzt und bei 110°C 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis-Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$, 20 : 1) gereinigt, wobei die Titelverbindung (0,25 g) in Form grüner Kristalle erhalten wurde; Fp. 188–189°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,80$ (2H, bs), 7,15 (1H, t), 7,20 (1H, t), 7,30–7,44 (5H, m), 7,54–7,62 (2H, s+t), 7,56 (2H, d), 7,82 (2H, d), 8,27 (1H, d), 8,38 (1H, d).

Beispiel 30 bis 38

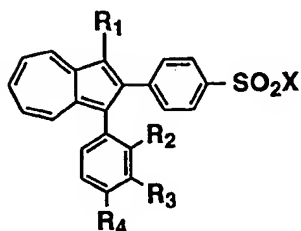
Die angegebenen Verbindungen 28 bis 35 und 39 in Tabelle 2 wurden gemäß dem Verfahren von Beispiel 29 hergestellt.

[Tabelle 2]



Verbindungen	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Schmelzpunkt (°C)
1	H	H	H	H	Me	164-165
2	H	Cl	H	H	Me	175-176
3	H	H	Cl	H	Me	155-156
4	H	H	H	Cl	Me	187-188
5	H	H	F	H	Me	140-141
6	H	H	H	F	Me	151-152
7	H	H	Me	H	Me	146-147
8	H	H	H	Me	Me	178-179
9	H	H	OMe	H	Me	188-189
10	H	H	H	OMe	Me	180-181
11	H	H	Cl	F	Me	188-189
12	H	H	Cl	Me	Me	197-199
13	H	H	Cl	OMe	Me	204-205
14	H	H	F	OMe	Me	191-192
15	COOMe	H	H	H	Me	112-113
16	COOH	H	H	H	Me	168-169
17	COOH	H	Cl	H	Me	190-192
18	COOH	H	Cl	Me	Me	203-205
19	COOH	H	Cl	OMe	Me	231-232
20	COOH	H	F	OMe	Me	215-216
21	F	H	H	H	Me	120-122
22	Cl	H	H	H	Me	140-142
23	Br	H	H	H	Me	172-173
24	Me	H	H	H	Me	122-123
25	Ph	H	H	H	Me	165-167
26	COMe	H	H	H	Me	138-139
27	H	H	H	H	NH ₂	188-189
28	H	H	F	H	NH ₂	166-167
29	H	H	Cl	H	NH ₂	168-169
30	H	H	Me	H	NH ₂	181-182
31	H	H	MeO	H	NH ₂	172-173
32	H	H	Cl	F	NH ₂	118-119
33	H	H	Cl	Me	NH ₂	117-119
34	H	H	Cl	OMe	NH ₂	222-223
35	H	H	F	OMe	NH ₂	102-103
36	COOH	H	Cl	OMe	NH ₂	231-232
37	CH ₂ COOH	H	H	H	Me	130-132
38	H	H	OMe	OMe	Me	183-184
39	H	H	OMe	OMe	NH ₂	222-223

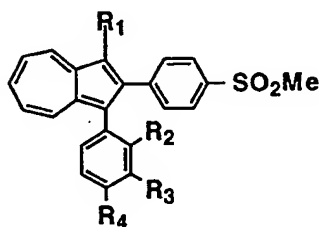
1. Verbindung der allgemeinen Formel (I):



_____ (I)

worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Halogenatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Niedrigalkanoylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe, eine Niedrigalkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

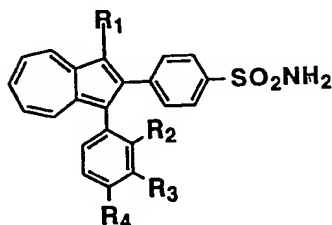
2. Verbindung der allgemeinen Formel (II):



_____ (II)

worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Methoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Acetylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten.

3. Verbindung der allgemeinen Formel (III):

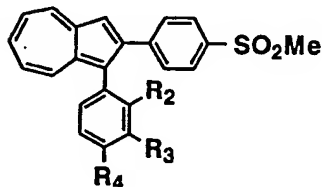


_____ (III)

worin R₁ ein Wasserstoffatom, eine Methoxycarbonylgruppe, eine Carboxygruppe, ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Acetylgruppe bedeutet, R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten.

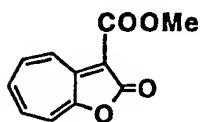
4. Pharmazeutische Zubereitung, die zur Behandlung von Entzündung, Schmerz und Fieber verwendet wird, die als aktiven Bestandteil eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 enthält.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI):



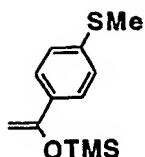
_____ (XI)

worin R₂, R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV):



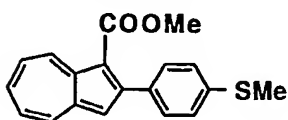
_____ (IV)

mit einer Verbindung der Formel (V):



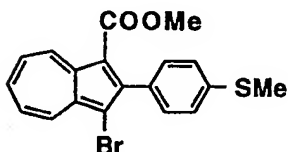
_____ (V)

worin OTMS eine Trimethylsilyloxygruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI):



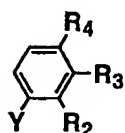
_____ (VI)

und Bromierung der Verbindung der Formel (VI) unter Bildung einer Verbindung der Formel (VII):



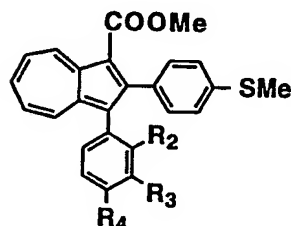
_____ (VII)

und Umsetzung der Verbindung der Formel (VII) mit einer Verbindung der Formel (VIII):



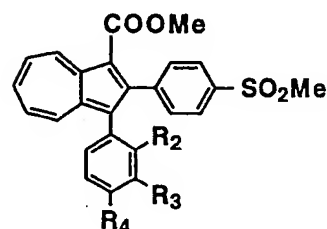
_____ (VIII)

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, Y $B(OH)_2$ oder $SnMe_3$ bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX):



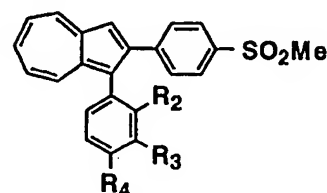
_____ (IX)

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, und Oxidation der Verbindung der Formel (IX) unter Bildung einer Verbindung der Formel (X):



_____ (X)

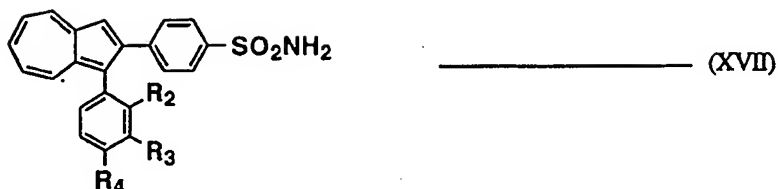
worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, Demethoxycarbonylierung der Verbindung (X) unter Bildung einer Verbindung der Formel (XI):



_____ (XI)

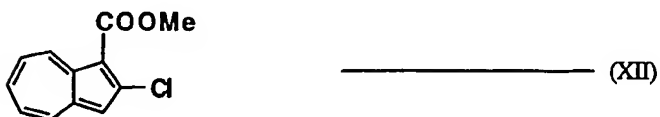
worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVII):



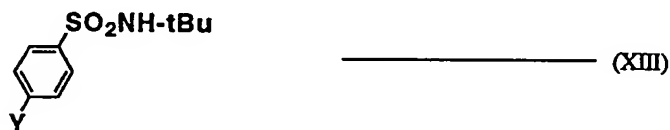
5

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlora- 10
tom bedeuten, umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII):



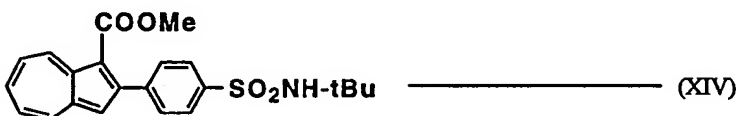
15

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIII):



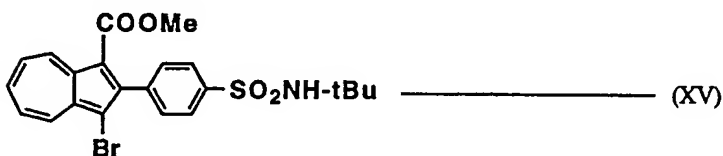
20

worin Y $B(OH)_2$ oder $SnMe_3$ bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV): 25



30

und Bromierung der Verbindung der Formel (XIV) unter Bildung einer Verbindung der Formel (XV):



35

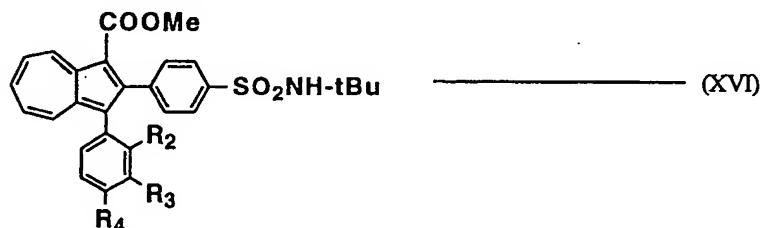
40

und Umsetzung der Verbindung der Formel (XV) mit einer Verbindung der Formel (VIII):



45

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlo- 50
ratom bedeuten, Y $B(OH)_2$ oder $SnMe_3$ bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI):

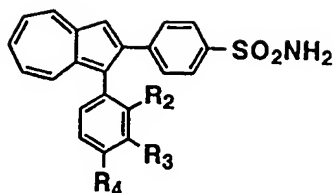


55

60

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlo-
ratom bedeuten, Demethoxycarbonylierung und De-t-butylierung der Verbindung (XVI) unter Bildung der Verbin-
dung der Formel (XVII):

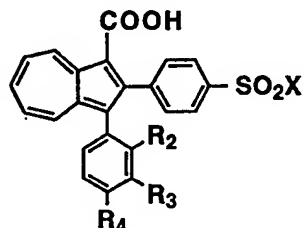
65



(XVII)

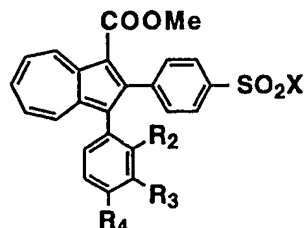
worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIX):



(XIX)

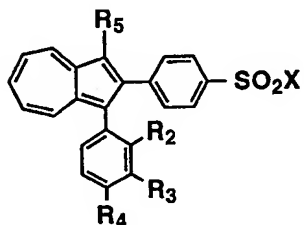
worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVIII):



(XVIII)

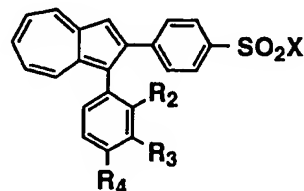
worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder Aminogruppe bedeutet.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XX):



(XX)

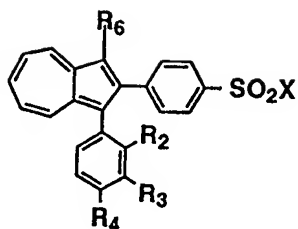
worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, R_5 ein Fluoratom, ein Chloratom oder ein Bromatom bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Halogenierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIII):



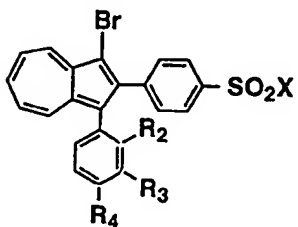
_____ (XXIII)

5

10

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, R_6 eine Methylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXI):

15



_____ (XXI)

20

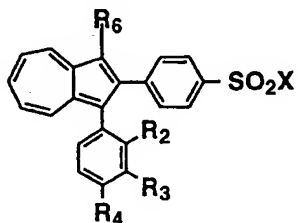
worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXII):

25

R_6 -B(OH)₂ (XXII)

30

worin R_6 eine Methylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIII):



_____ (XXIII)

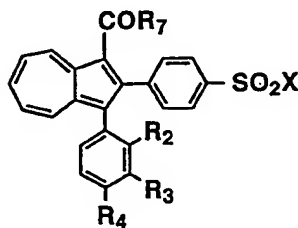
35

40

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, R_6 eine Methylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

45

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV):



_____ (XXIV)

50

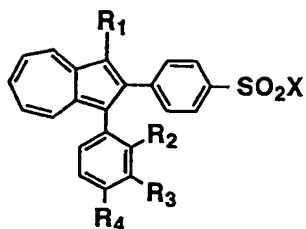
55

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chlорatom bedeuten, R_7 eine Methylgruppe bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Durchführung einer Friedel-Crafts-Reaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):

60

65

5



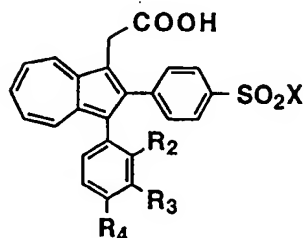
(I)

10

worin R_1 ein Wasserstoffatom, R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXV):

15



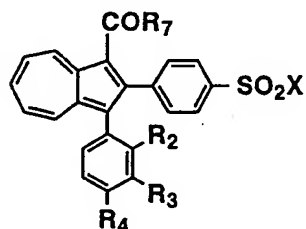
(XXV)

20

25

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, umfassend die Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV) in Thiomorpholid durch Willgerodt-Kindler-Reaktion und dann Hydrolyse des Thiomorpholids:

30



(XXIV)

35

40

worin R_2 , R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom bedeuten, R_7 eine Methylgruppe bedeutet, X eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeutet.

45

50

55

60

65